ane Medical Libra

Über die Anwendung ultraviolett bestrahlten Blutes bei Anämien.

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

eingereicht von

Friedrich Karl Bockstahler

aus Hechtsheim/Mainz

Gießen 1936

Druckerei Wilh. Herr, Gießen

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Gießen
am 23. XII. 1935.
Referent: Prof. Dr. H. E. Büttner.

Einen neuen Weg in der Anämiebehandlung zeigten in ihren Arbeiten Seyderhelm [1] und Fervers [2], die beide unabhängig voneinander mit ultraviolettbestrahltem Blut z. T. am Tier z. T. am Menschen günstige Einwirkungen auf die Erythropoese erzielten.

Seyderhelm ging von der Frage der biologischen Allgemeinwirkung der Ultraviolettstrahlung aus, die ebenfalls durch andere Forscher wie Dessauer und Rajewsky [3] in letzter Zeit allgemeines Interesse erlangte. Grundlegend für seine Untersuchungen waren die Ergebnisse des russischen Forschers und Histologen Gurwitsch [4], der an pflanzlichem und tierischem Gewebe im Moment der Zellteilung eine Strahlung feststellte, die er als „mitogenetische Strahlung" bezeichnete. Gurwitsch hat zunächst angenommen, daß Zellteilungsvorgänge die auslösende Ursache der Strahlungsentstehung seien. Potozky und Zoglina [5] haben aber nachweisen können, daß Blut ebensogut strahlen kann, wie der der von Siebert [6] beobachtete aktive Muskel mitogenetisch wirksam ist. Schließlich wurde sogar beobachtet, daß der Urin gesunder Menschen strahlt.

Frühzeitig wurde von Gurwitsch [7] die Feststellung gemacht, daß bei Carcinomkranken die mitogenetische Strahlung des Blutes ausbleibt, was später auch bei Leukämien, hochfieberhafter Sepsis, Pneumonie, zuweilen auch Lues und Anämien gefunden wurde.

Angeregt durch die Annahme Gurwitschs und seiner Schüler, daß es sich um eine kurzwellige ultraviolette Strahlung handeln könne, haben Rajewsky und Dessauer einwandfrei den physikalischen Nachweis derselben erbracht, ja durch einen „Lichtzähler" die im ultravioletten Spektrum liegenden Strahlen zeigen können.

Seyderhelm fand nun bei seinen mit Saponin vergifteten und anämisch gemachten Tieren, daß die Uebertragung des strömend bestrahlten Blutes nicht nur die weitere Entwicklung der Anämie verhinderte, sondern zu einem Wiederanstieg der roten Blutkörperchen selbst über den Ausgangswert führte. Er glaubt, daß sich im Blut eine Substanz befindet, die in geringer Menge in aktiver Form, größtenteils aber in inaktiver Vorstufe vorkommt, nnd daß sich der inaktive Anteil durch eine Ultraviolettbestrahlung in die aktive Form überführen läßt.

Diese antianämisch wirkende Substanz sei an das Stroma der Erythrozyten gebunden, und er bezeichnet sie als „Cytagenin". Er sah eine günstige Wirkung bei sekundären Anämien im Ver-

lauf von Lungentuberkulose, Carcinom und septisch-pneumonischen Erkrankungen. Der antianämische Effekt des Cytagenins beruht nach seiner Auffassung auf einer Ausschwemmung von jugendlichen roten Blutkörperchen aus dem Knochenmark, die er als Retikulocytose sowohl beim vergifteten Tier als auch bei anämischen Kranken nach der Injektion nachweisen konnte.

Was nun Seyderhelm in der Hauptsache an Tieren gefunden hatte, beweist Fervers[2] an Hand von etwa 100 Fällen bei normalen als auch kranken Menschen.

Er untersuchte zunächst die Wirksamkeit der direkten intramuskulären Reinjektion von steril entnommenem Venenblut ohne irgend einen Zusatz oder nach vorhergehendem Defibrinieren. Dann nahm er citriertes Eigenblut ohne Vorbehandlung und ferner citriertes Eigenblut nach ultravioletter Bestrahlung zur intramuskulären und intravenösen Injektion. In Nebenversuchen beschäftigte er sich mit der Wirkung von Injektionen erwärmten Eigenblutes, gefrorenen und wiederaufgetauten, von der Sonne erwärmten und bestrahlten Eigen- sowie Fremdserum.

Bei all diesen Versuchen erhielt er den raschesten Anstieg der Erythrozyten nach Injektion ultraviolettbestrahlten Eigenblutes. Gute Erfolge sah er bei einer großen Anzahl von posthämorrhagischen Anämien, bei lymphatischen Leukämien und weniger sichere Beeinflussung bei Perniciosafällen.

Auch er nimmt auf Grund seiner Versuche an, daß durch die Ultraviolettbestrahlung eine Aktivierung eines in den Erythrozyten vermuteten Hormons in Frage kommt, ob allerdings das von Seyderhelm angegebene Cytagenin allein die volle Wirkung auslöst, glaubt er nicht annehmen zu können, weil er den Einfluß auf den Regenerationsprozeß des Blutes als einen komplexeren Vorgang ansieht.

Die Blutbehandlung der Anämien wurde zum erstenmal eingeführt durch Quinke[8], durch eine Veröffentlichung von Köhler[9] jedoch als gefährlich verworfen. Er verwendete in der Hauptsache durch Rühren mit einem Glasstab defibriniertes Blut.

Die Behandlung schwerer Anämien durch Bluttransfusionen wurde um die Jahrhundertwende außerordentlich viel geübt. Später trat eine Zeit ein, wo nur spärliche Berichte erschienen oder durch ungünstige Resultate eine ablehnende Haltung den Transfusionen gegenüber eingenommen wurde.

Wenn, wie von Morawitz[10] angenommen wird, die erzielten günstigen Resultate nicht nur durch eine Vermehrung der Blutmenge, sondern auf einer Anregung und Reizung des Knochenmarks beruhen, erscheint der von Weber[11] ausgeführte Versuch eine geringere Blutmenge zu transfundieren als gerechtfertigt.

Zum ersten Mal ist von Carnot[12] 1906 behauptet worden, daß das Blutserum anämischer Tiere die Blutregeneration anrege. Er führt die Wirkung derselben auf Stoffe zurück, die er Haemopoetine nannte. Itami[13] konnte bei seinen Untersuchungen

diese Erfolge nicht bestätigen, hat aber dafür bei posthaemorrhagischen Anämien im Tierversuch durch Injektion zerstörten Blutes die Entstehung von Blutbildungsherden gefunden. Er glaubt, daß durch den Zerfall der roten Blutkörperchen Substanzen abgegeben werden, die den Wiederersatz des Blutes durch Anregung der Myelo- und Erythropoese in der Milz extramedullär begünstigen. Eine ähnliche Vermutung wurde von Grafe und Müller [14] ausgesprochen, die kurz nach einem Anfall von paroxysmaler Haemoglobinurie, wo es ja innerhalb der Blutbahn zu einem raschen Zerfall größerer Mengen von Erythrozyten kommt, zahlreiche Myelozyten und kernhaltige Erythrozyten als Ausdruck einer Reizerscheinung im Knochenmark beobachteten.

Daß Blutgiftanämien und Anämien infolge innerer Blutungen sich viel schneller regenerieren als solche nach starken äußerem Blutverlust war ebenfalls schon lange bekannt. Man führte dies auf den infolge des Verlustes an Erythrozyten bedingten Sauerstoffmangel zurück, wodurch die Blutbildungsstätten direkt zur Neubildung angeregt werden sollten.

Morawitz [10] konnte auf Grund seiner Untersuchungen all diese Anschauungen nicht unterstützen, weil er bei Anämien eine wesentliche Gasspannungsänderung nicht feststellen konnte. Es blieb also nur die Möglichkeit bestehen, daß beim Zugrundegehen ein rein chemischer Reiz ausgeübt wird.

Andere Forscher haben z. T. auch bei der Biermerschen Anämie die Zunahme von Hb. und Erythrozyten als Vermehrung durch die Zufuhr von außen oder als Einverleibung fehlender Bestandteile aufgefaßt.

Quinke [8] hat bereits beobachtet, daß die aufgenommenen Erythrozyten zu Teils gelbgefärbten, teils farblosen Eisenalbuminaten umgewandelt werden, die sich mikrochemisch als Siderose in Milz, Leber und Knochenmark nachweisen ließen. Dort sollen sie zur Neubildung roter Blutkörperchen Verwendung finden. Auch den Lipoiden der Erythrozyten wurde die Fähigkeit zugesprochen die Blutbildung bei anämischen Tieren zu fördern.

Die Anämiebehandlung durch intramuskuläre Blutinjektionen wurde durch die günstigen veröffentlichten Fälle in der Folgezeit sehr stark in den Vordergrund gestellt.

Im wesentlichen wurden also seither von 2 Gesichtspunkten aus die Blutbehandlung bei Anämien durchgeführt. Entweder einmal als Transfusion den gestörten Bluthaushalt z. B. nach Blutungen wieder aufzufrischen, ein andermal durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion von Blut im anämischen Körper die Bildungsstätten anzuregen. Zur Transfusion waren meist größere Mengen notwendig, zur Injektion wurden kleinere Mengen verwandt. Bei beiden wurde also immer ein Plus an Blut oder Blutbestandteilen zugeführt, es wurde entweder etwas Neues, oder etwas zugeführt an dem der kranke Körper Mangel zu leiden

schien. Was das eigentlich wirksame Prinzip zur Anregung des Blutbildes war, wußte man bis dahin mit genauer Sicherheit nicht.

Naswytis [15] vermutete schon Reizstoffe, die er als Wundhormone auffaßte, andere halten sie für das wichtigste physiologische Reizmittel der Blutbildung. Ob nun bei der Injektion von artfremdem Blut die blutzerstörenden Kräfte die der Neubildung übertreffen, oder daß die Hormone einen spezifischen Charakter haben, konnte nicht geklärt werden.

Furukawa [16] machte deshalb Versuche mit Autotransfusionen bei anämisch gemachten Tieren und konnte auch damit als Erfolg eine Vermehrung der roten Blutkörperchen finden.

Damit war also der Nachweis erbracht, daß auch durch Reinjektion von Eigenblut eine Reizung des erythropoetischen Systems zu Stande kommt und zu einer Ausschwemmung neuer korpuskulärer Elemente führt.

Fast alle Forscher haben bis dahin an die Möglichkeit geglaubt, daß durch den Zerfall der eingespritzten Blutkörperchen eine Substanz frei wird, die anregend auf die Blutbildungsstätten wirkt. Die einen vermuteten ein Hormon, wieder andere hielten das Haemoglobin oder das Serum oder sogar chemische Umwandlungsprodukte für das auslösende Agens.

Was in neuerer Zeit über die Reinjektion von Blut bekannt ist, soll hier ganz kurz mitgeteilt werden.

Ovi und Nakamura [17] sahen an Tierversuchen nach intraperitonealer Bluttransfusion ein schnelles Zunehmen der Erythrozytenzahl und des Haemoglobingehaltes. Nach etwa 96 Stunden nahm die Zahl meist rasch wieder ab, und die besten Resultate erzielten sie nach Verabreichung von reinem Blut, während Citratblut einen schlechteren Wirkungseffekt hatte.

Auch in der Gynaekologie wurde in den letzten Jahren erneut auf die Anämiebehandlung mit Blut aufmerksam gemacht. Rüder [18] berichtet äußerst günstige Resultate mit der Behandlung von Eigenblut bei Haemorrhagien entzündlicher Adnextumoren, ovarieller und juveniler Blutungen und entzündlicher Parametritiden. Er wandte stets die intramuskuläre Injektion des Eigenblutes an, und gab nie mehr als 20 ccm, um unangenehme Nebenwirkungen zu vermeiden. Gerade wegen ihrer Einfachheit wurde sie in der Folgezeit mehr angewandt.

Von der Behandlung mit Bluttransfusionen bei sekundären Anämien sah Jakobson [19] die weitaus besten Ergebnisse im Gegensatz zu allen anderen Mitteln der Blutbildung. Die Wirkung derselben ist nicht nur eine Auffüllung des Gefäßsystems, sondern auch als ein Ersatz des fehlenden Blutes mit Reizung des Knochenmarks und nicht zuletzt als Proteinkörperreiz sowie als Styptikum anzusprechen.

Die Reinfusion von Blut, die Thies [20] im Jahre 1914 empfahl, hat in der nachfolgenden Zeit eine rasche Verbreitung erfahren. In der Hauptsache wurde dieselbe in der Chirurgie bei Leber-

rupturen, Milzrissen, Haematothorax und postoperativen Bauchblutungen angewandt. Hajek [21] glaubt, daß das Hauptanwendungsgebiet für die Reinfusion die geplatzte Tubargravidität bleibt, denn an 129 Fällen konnten bei 54 die Reinfusion mit Erfolg durchgeführt werden. Die Zahl der Anhänger der Reinfusion in jedem Fall, ohne Rücksicht auf die Stärke der Anämie ist bedeutend zurückgegangen. Hajek hält sie trotzdem für das letzte Versuchsmittel bei der rupturierten Extrauteringravidität.

Haberlandt [22] hat 1922 einwandfrei nachgewiesen, daß nach Verletzungen pflanzlichen Gewebes durch einen chemischen Vorgang, den er als durch Wundhormone hervorgerufen ansah, eine Regeneration bezw. Neubildung eintritt. Wenige Zeit später wurde durch Gurwitsch [4] jener chemische Vorgang verneint und durch einen bei seinen Versuchen gefundenen physikalischen Mechanismus ersetzt, nämlich durch eine Strahlung, die im lebenden Gewebe ihren Ursprung hat und die jetzt allgemein Gurwitschstrahlung genannt wird. Später wurde von den Schülern Gurwitschs auch bei anderen Geweben die mitogenetische Strahlung gefunden; sogar haben Potozky und Zoglina [5] bereits die beiden Entstehungsursachen beobachten können, wonach es sich erstens um eine Glykolyse und zweitens um eine Oxydation von Polypeptiden evtl. auch Aminosäuren handeln könne. Mit Salkind zusammen hat Gurwitsch [23] das Ausbleiben der Strahlung im Blut bei carcinomatösen Menschen und Mäusen als Hemmungswirkung der fermentativen Vorgänge aufgefaßt.

Gesenius [24] fand in gleicher Weise eine schwache Induktion oder sogar Strahlungsschwund des Blutes bei einer Reihe von anämischen Kranken. Nach dem bis jetzt vorliegendem Versuchsmaterial muß man annehmen, daß die Ursache der Strahlung nicht nur allein Zellteilungsvorgänge, sondern ebenso glykolytische oxydative und fermentative Prozesse sind.

In klinischen Untersuchungen konnte Seyderhelm gemeinsam mit Heinemann [25] eine relativ rasche Regeneration von toxischen Anämien nach täglichen intramuskulären Injektionen von Cytagenin beobachten. Auch bei Menschen konnte durch die Kontrolle der Retikulocyten im Blut bestätigt werden, daß eine Ausschwemmung von jugendlichen Erythrozyten aus dem Knochenmark einsetzt. Besonders bei hypochromen Anämien im Gefolge von Lungentuberkulose und Carcinom trat eine prompte Regeneration schon nach wenigen Injektionen ein, während Fälle mit perniciöser Anämie zwar auch mit einer Retikulocytose antworteten, wobei aber der erzielbare Umschwung wie bei der Leberterapie ausblieb.

Auffallend war immer eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens bei Patienten mit chronischer Sepsis, Bronchopneumonie, Tuberkulose und Carcinom, jeweils ging eine Vermehrung der Retikulozyten im strömenden Blut voran.

Diese durch klinische und experimentelle Untersuchungen festgestellte günstige Beeinflussung des Cytagenins legte den Gedanken nahe, ob zwischen dem Cytagenin einerseits und der von Gurwitsch beschriebenen mitogenetischen Strahlung des Blutes andererseits Beziehungen bestehen. Mit zum Teil verbesserten Untersuchungsmethoden hat Heinemann[26] über 300 Einzeluntersuchungen in dieser Richtung durchgeführt und gefunden, daß das Blut von gesunden Menschen nach ultravioletter Bestrahlung regelmäßig in seinem mitogenetischen Strahlungsvermögen gesteigert wird, und nichtstrahlendes Blut, wie von Carcinomatösen, seine mitogenetische Aktivität wiedererhält. Er fand weiter, daß das Blut alter Leute kein Strahlungsvermögen mehr besitzt, durch eine Ultraviolettbestrahlung jedoch wieder aktiviert wurde, wenn auch nicht in demselben Maße wie bei gesunden jüngeren oder Carcinomkranken. Beachtenswert war auch die Feststellung des mitogenetischen Strahlungseffektes von Cytagenin, sogar wenn es längere Zeit abgelagert war. Durch einmaliges Aufkochen und durch Verdünnung mit Traubenzucker oder physiologischer Kochsalzlösung verlor es seine Aktivität. Andere blutbildungsanregende Präparate wie Campolon, Hepaktron, Hepatrat oder Hemostra zeigten keinerlei Strahlungsvermögen.

Bei der Untersuchung des Cytagenineffektes bei 9 Patienten mit diagnostisch sicherem Carcinom fiel auf, daß das Carcinomblut zunächst Werte ergab, die unterhalb der Spontansteigerung der Kontrolle lagen, wie es bereits Gurwitsch früher gesehen hatte. Nach Injektion von 2—3 Cytageninampullen erfolgte aber regelmäßig ein rascher Anstieg der mitogenetischen Strahlung des Blutes. Wenige Tage nach Absetzung der Injektion hörte der Wirkungseffekt auf, und es trat ein Abfall bis zum Defizit ein. Das bei in gleicher Weise nachgeprüfte Blut von 70—80-jährigen hatte jene Hemmung nicht. Wurde Cytagenin gespritzt, so trat nicht sofort das Strahlungsvermögen auf, sondern in der Mehrzahl der Fälle beobachtete er eine Hemmung im mitogenetischen Effekt, um später für mehrere Wochen positiv zu werden. Diese Spätwirkung ist beim Carcinom in gleicher Weise beobachtet worden. Völliges Fehlen der Blutstrahlung jugendlicher Menschen stellte er bei chronischer Tonsillitis mit Allgemeininfekt fest.

Die Wirkung des Cytagenins wurde nunmehr von anderen ebenfalls nachgeprüft. Es mag die Veröffentlichung von R. Rosenbaum[27] hier angeführt werden. In 11 Fällen von sekundärer Anämie im Gefolge einer Lungentuberkulose, Carcinom, posthaemorrhagischer Anämie und septischer Endocarditis, konnte als positive Wirkung der Cytagenininjektionen festgestellt werden, daß es in einzelnen Fällen zu einer allerdings nur vorübergehenden Retikulocytose und Erythrocytenausschwemmung gekommen ist, in der Hauptsache jedoch wurde niemals beieinem Kranken eine Dauerwirkung erzielt.

In gleicher Themastellung hatte nun C. Fervers[2] 1931 die Wirkung der Ultraviolettbestrahlung von strömendem Blut untersucht. In einer Veröffentlichung teilt Braun[28] bereits die günstigen Ergebnisse nach Injektion von citriertem und bestrahltem Eigenblut mit.

Fervers ging von der schon lange bekannten Wirkung der Eigenblutinjektionen aus. Er glaubt ebenfalls an ein Bluthormon, das durch Ultraviolettbestrahlung zu aktivieren sei, wie es ähnlich der Aktivierung des Cholesterins als Vigantol in der Rachitistherapie und ferner dem angeblichen Photoaktivwerden von verschiedenen Oelen und Fetten durch Ultraviolettbestrahlung geschieht.

Er machte zunächst Versuche mit Hunden, bei denen er ähnlich wie Seyderhelm das Blut durch eine platte Quarzröhre fließen ließ und einer intensiven Höhensonnenbestrahlung aussetzte. Hierbei konnte er keine nennenswerten Veränderungen in der Blutzusammensetzung feststellen. Allerdings konnte Fervers nur an wenigen Tierversuchen die günstige Wirkung der in vitro-bestrahlten Blutkörperchen feststellen, hat dafür aber an Hand einer großen Anzahl von Menschenversuchen die Wirkung der Eigenblutinjektionen auf die Blutzusammensetzung bei gesunden Menschen und bei sekundären Anämien beobachten können. Besonders bei vielen posthaemorrhagischen Anämien wurde ein sehr rasches Ansteigen der Erythrozytenzahlen festgestellt, während bei entmilzten Patienten der positive Effekt ausblieb. Weiterhin konnte er mit der Steigerung der Erythrozyten eine Zunahme der Retikulozyten sowie eine Besserung der Blutsenkungsgeschwindigkeit nach der Injektion beobachten. Im weißen Blutbild sah er in der Mehrzahl der Fälle nach einfachen Eigenblutinjektionen eine Leukopenie, nach ultravioletter Bestrahlung trat häufiger eine Leukozytose ein. Reine Blutkrankheiten, wie die Biermer'sche Anämie und die lymphatische Leukämie sprachen besonders gut auf ultraviolettbestrahltes Blut an. Auch beim Basedow stellte er wie bereits Bier[29] eine überaus rasche Gewichtszunahme und ein Abnehmen der Pulsfrequenz fest.

In einer etwas später veröffentlichten Arbeit berichtet Fervers[30], daß nicht nur bestrahltes Eigenblut, sondern auch bestrahltes Tierblut hochwirksam bei der Blutregeneration des menschlichen Organismus ist. Wurde frisches Tierblut getrunken, dann zeigte sich keinerlei Wirkung, erst nach Behandlung mit ultraviolettem Licht sah er eine erhebliche Zunahme der Erythrozytenzahl und des Haemoglobingehaltes. Das als Trockenextrakt von frischem Tierblut mit verschiedenen Geschmackskorrigentien nach Vorbehandlung mit ultravioletter Strahlung unter Zusatz von Sauerstoff dargestellte Präparat, erhielt wohl in Anlehnung an das Cytagenin den Namen Ultragenin. Es erwies sich ihm als das beste Therapeuticum für verschiedene Anämien insbe-

sondere wieder posthaemorrhagische Anämien, die auf Eisen oder Arsen nur auffallend langsam reagierten. Auch bei sekundären Anämien nach Tuberkulose oder Tumor konnte er keinen Fall einer ungenügenden Einwirkung auf die Blutregeneration feststellen.

Früher wurden recht häufig bei anämischen Kranken ganz einfache Behandlungsarten durchgeführt. Den Patienten gab man in großen Mengen Ochsenblut zu trinken und erzielte dabei recht gute Erfolge im Gegensatz zu Fervers. Die moderne Industrie bewahrte uns vor derartigen Torturen und bereits vor einigen Jahren brachte die chemische Fabrik Sicco A. G. ein Präparat unter dem Namen Novogen als defibriniertes Ochsenblut mit Lezithin, Calciumlactophosphat, Maltose, Eisen-Mangan-Peptonat und Geschmackskorrigentien heraus. Ueber dieses Präparat berichtet Borchardt[31] in einer Reihe von Fällen einen günstigen Einfluß auf den erythropoetischen Reiz des Knochenmarks, und glaubt daß es durchaus in der Lage ist sekundäre Anämien zu heilen.

In einer neuen Veröffentlichung bringen Becher, Fischer, Hildebrandt[32] eine vorläufige Mitteilung über die Methodik des mit ultraviolettem Licht bestrahltem strömenden Blutes. Danach haben bereits E. S. Becher und Erwin Becher 1925 die Absicht beim Menschen gehabt, die im Blut bei septischen Erkrankungen kreisenden Mikroorganismen durch die Ultraviolettbestrahlung abzutöten. Sie haben eine Reihe weiterer Einwirkungen auf das Blut und auf den Gesamtorganismus beobachten können, und vermuteten schon eine Aktivierung von Provitaminen, Förderung von Abwehrkräften des Blutes und Beeinflussung von Anämien. Durch Vorversuche konnten sie feststellen, daß die Bestrahlung des zirkulierenden Blutes am Menschen technisch durchaus möglich ist.

Daß Ultraviolettbestrahlungen des gesamten Körpers zu Veränderungen des Blutbildes führen, ist schon lange bekannt. Manche fanden eine erhebliche Abnahme der roten Blutkörperchen, andere sahen eine starke Vermehrung. Auch über Veränderungen der Erythrozyten nach ultravioletter Bestrahlung wurde in den letzten Jahren öfters berichtet. So haben Mayer und Dworsky[33] über die Frage der Hämolyse der Erythrozyten durch ultraviolettes Licht die von Hasselbach, Busch und Earle mitgeteilten Berichte bestätigt. Sie stellten bei Menschen-, Meerschweinchen- und Froschblut fest, daß verschiedene Veränderungen in vitro eintreten können.

1. werden die Konturen der Erythrozyten unscharf, manche senden protoplasmatische Fortsätze aus,

2. ändert sich die Farbe, sie ist weniger opak als anfangs, im Innern treten lichtbrechende Körper auf,

3. die Mehrzahl der Zellen verschwinden und man sieht nur ein durchscheinendes Gerüst, wobei sich die umgebende Flüssig-

keit tief gelbgrünlich verfärbt. Durch Burgenberg de Jong[34] wird uns mitgeteilt, daß die Resistenz der roten Blutkörperchen beim Menschen nach Höhensonnenbestrahlung vermehrt war und auch längere Zeit bestehen blieb. Diese vermehrte Resistenz der Erythrozyten hat bereits van Rhoden von jugendlichen Erythrozyten abhängig gemacht, die unter der Bestrahlung in großen Mengen ins Blut gelangen. De Jong hat an der Vitalgranulierung und Polychromatophilie dies jedoch nicht bestätigen können.

1930 berichtet Yamamoto[35], daß eine Menschenblutemulsion, die in einer Kochsalzlösung mit künstlicher Höhensonne bestrahlt wurde weder Hämolyse noch Farbenumschlag gezeigt hatte. Die mit der gleichen Dosis bestrahlten roten Blutkörperchen zeigten gegen verschiedene tonische Kochsalzlösungen eine geringe Resistenzverstärkung. Gegen Saponin soll im Gegensatz dazu die Erhöhung der Resistenz stärker sein. Nach seiner Ansicht führt sich die Wirkung der ultravioletten Strahlung vielleicht auf eine Permeabilitätsvermehrung der Zellmembrane zurück.

Ueber Darstellung und Wirkung der Lichtstrahlen auf das Blut hat Eidinow[36] folgendes berichtet. Nach einer Ultravioletbestrahlung in vitro zeigte sich bei der mikroskopischen Untersuchung eine direkte Wirkung des Lichtes auf das Stroma. Durch die an einer Stelle geplatzte Lipoidhülle tritt das Hämoglobin an der sich gebildeten Oeffnung heraus. Die bakterizide Kraft des Blutes wurde von Licht unterhalb 3300 A. E. in vitro zerstört. Er stellte ferner fest, daß bei intravenöser Injektion bestrahlten Blutes, das eine geringe Hämolyse aufwies, eine deutliche Erhöhung der bakteriziden Wirkung bei den so behandelten Kaninchen eintrat. Bestrahlte Blutkörperchen zeigten ähnliche Wirkungen, während bestrahltes Serum wirkungslos war. Ferner beobachtete er in den meisten Fällen nach Injektion von 2 ccm bestrahlten Blutes eine etwa 3 Tage anhaltende Leukozytose.

Aus Versuchen mit bestrahltem Blut, die in vitro von verschiedenen Autoren durchgeführt worden sind, ist nach Levine[37] hervorzuheben, daß dabei regelmäßig eine Hämolyse erfolgte. Sowohl im Tierexperiment wie im klinischen Versuch konnte eine günstige Wirkung des Ultravioletts auf Haemoglobin und Erythrozyten erzielt werden. Aus der vorliegenden Zusammenstellung ist zu entnehmen, daß die alte Methode der Anämiebehandlung mit Blut neuerdings doch wieder mehr angewandt wird. Obwohl wir bis heute immer noch nichts Sicheres über die Art ihrer Wirksamkeit wissen, versprechen sowohl die einfache Reinfusion als auch die nach ultravioletter Bestrahlung manchmal gute Erfolge zu geben. Ausgehend von den Versuchen der alten Forscher und den Berichten der letzten drei Jahre, haben wir in mehreren Untersuchungsreihen an Tier und Mensch die Mitteilungen nachgeprüft.

Im Folgenden werden die Tierversuche geschildert, weil sie zusammen mit den Kontrolluntersuchungen am besten die Wirksamkeit des reinfundierten Blutes zeigen. Von den an der Klinik durchgeführten Versuchen an Menschen werden 2 Fälle mit Anämie mitgeteilt.

Tierversuche.

Versuche mit direkter Bestrahlung strömenden Blutes, wie sie von Seyderhelm und Fervers durchgeführt wurden, habe ich nicht im Tierexperiment nachgeprüft, weil obige Autoren beide keinen Einfluß auf die Erythropoese gefunden haben.

Meine Untersuchungen wurden im Tierversuch nur an Kaninchen vorgenommen, die meistens gleichaltrig waren, und während der Versuchszeit täglich mit gleichgroßen Mengen Hafer und Wasser gefüttert wurden. Es wurden täglich nüchtern Hämoglobin-, Erythrozyten- und Leukozytenwerte sowie die Vitalgranulierten im Blut bestimmt. Zur Kontrolle des Hämoglobingehaltes nahm ich wiederholte Bestimmungen mit dem Bürkerschen Hämoglobinometer vor, die im wesentlichen die Ergebnisse des Sahlischen Hämometers bestätigten. Die Retikulozyten wurden auf 1000 und 2000 Erythrozyten im Zählokkular nach Färbung mit 1 %iger Brillantkresylblaulösung ausgezählt.

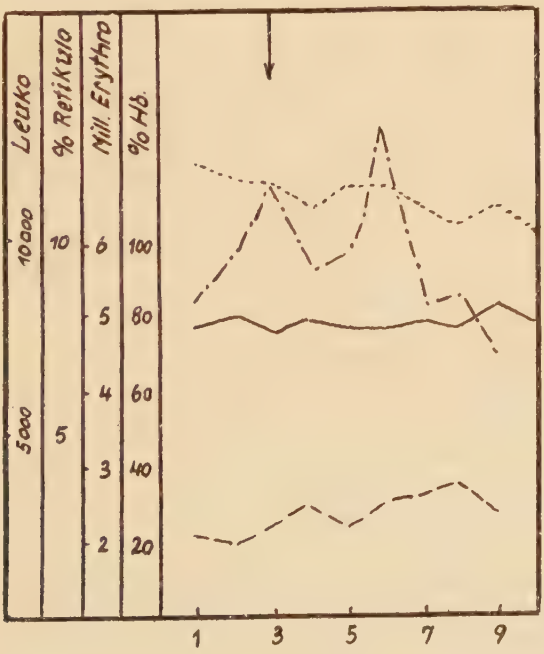
Zur Blutentnahme habe ich die Ohrvenen benutzt und meistens eine Menge von 5 ccm steril entnommen. Daraufhin wurde das Blut in eine sterile große Petrischale gebracht, gemischt mit 3,8 % Natr. Citric. im Verhältnis 1 : 4, und einer Höhensonnenbestrahlung mit der Bachlampe System Hanau ausgesetzt. Die Bestrahlungsdauer belief sich gewöhnlich auf 10 – 15 Minuten bei einer Lampenentfernung von 30 cm. Dabei wurde das Blut stetig gerührt, damit möglichst viel Erythrozyten an der Oberfläche der Strahlung ausgesetzt waren, die Oberfläche selbst wurde so groß wie möglich gewählt. Gleichzeitig machte ich Kontrollversuche an Kaninchen, deren Blut nicht der Ultraviolettbestrahlung unterworfen war. Zur Reinjektion wurde immer die intramuskuläre Methode angewandt. Alle Tierversuche nahm ich an normalen Tieren vor, die vorher weder anämisiert noch vergiftet waren. Es wurde diese Anordnung deshalb getroffen, um nachprüfen zu können, ob bereits nach Injektion von ultraviolettbestrahltem und nicht bestrahltem Eigenblut eine Ab- oder Zunahme der korpuskulären Elemente im Blut im Normalzustand eintritt. Durch die Anämisierung könnte bereits ein Reiz auf die Erythropoese gesetzt werden, der wie bei jeder posthämorrhagischen Anämie zur Ausschwemmung neuen Blutmaterials führt.

Kaninchen 1.

Gesund aussehendes, ausgewachsenes Tier von 2510 g Gewicht. Blutbefund 2 Tage vor dem Versuch ergab folgende Werte: Hb. = 77 %, Erythroz. = 7,01 Mil., Leuko. = 8400, Reti. = 2,3 %.

1 Tag vor dem Versuch: Hb. = 80 %, Erythroz. = 6,82 Mil., Leuko. = 9600, Reti. 2,0 %.

Die geringen Unterschiede an den beiden Vortagen liegen noch im Bereich der Fehlergrenzen. Am 3. Tag wurde dem Tier 5 ccm Blut aus der Ohrvene mit Zusatz von 3,8 %igem Natr. citr. steril entnommen und in die Oberschenkelmuskulatur reinjiziert. Im Anschluß daran trat eine geringe Leukozytose von 13000 ein, der Hb.-Gehalt blieb auf gleicher Höhe stehen, die Erythrozyten fielen in den folgenden 7 Tagen um etwa 1 Mil. ab. Bei den Retikulozyten trat eine ganz geringe Vermehrung von 2,5 auf 3,5 % ein. Dieses Tier sollte als Kontrolle gegenüber dem folgenden dienen.



Kaninchen 1

Hb. = —————— Retikulo. = – – – – – –

Erythr. = ····· Leuko. = —·—·—·—·—

Diese Zeichen gelten bei allen folgenden Kurven.

Kaninchen 2.

Dieses Tier, das ebenfalls gesund und ausgewachsen war, hatte ein Gewicht von 2315 g. Der Blutbefund war 2 Tage vor dem Versuch:

Hb. = 75 %, Erythroz. = 6,74 Mil., Leuko. = 4400, Retikul. = 3,0 %.

1 Tag vorher: Hb. = 74 %, Erythroz. = 6,18 Mil., Leuko. = 9200, Retikul. = 2,5 %.

Am folgenden Tag wurden dem Tier 5 ccm Eigenblut steril entnommen und in einem sterilen Petriglas unter andauerndem Rühren einer Ultraviolettbestrahlung ausgesetzt. Die Bestrahlungsdauer war dabei 10 Minuten, nachdem vorher die Lampe bereits 10 Minuten gebrannt hatte, um sofort einen möglichst guten Strahlungseffekt zu erhalten. Abstand 30 cm. Im Anschluß daran wurde die gesamte Menge des bestrahlten Blutes tief in die Muskulatur des Oberschenkels reinjiziert. Der Hb.-Gehalt und die Erythrozytenzahl fielen in den nächsten 5 Tagen ab, stiegen jedoch am 6. und 8. Tag wiederum etwas an, ohne ihren Ausgangswert zu erreichen. Die Leukozyten blieben etwa auf gleicher Höhe stehen. Die Retikulozyten vermehrten sich nach der Injektion von 2,3 % auf 4,1 % in den beiden folgenden Tagen und blieben nachher etwa zwischen 3 und 4 % stehen.

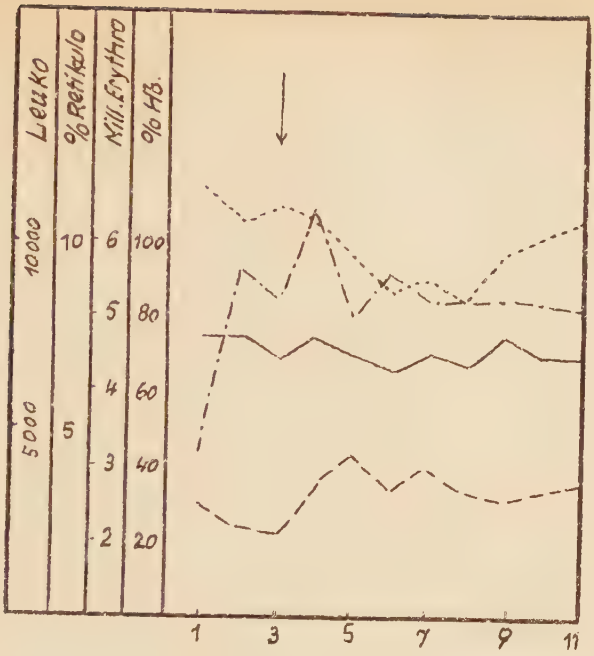
In den beiden Versuchen wurden also eine einmalige Injektion von Blut durchgeführt, wobei es sich gezeigt hatte, daß sowohl bei dem Kontrolltier wie bei dem mit bestrahltem Blut behandelten zunächst ein Sturz der roten Blutelemente eintrat, um beim 2. Tier nach stattgehabter geringer Retikulozytose im Gegensatz zu Tier 1 wieder anzusteigen. Während die Retikulozyten bei Tier 1 nur allmählich anstiegen, trat beim 2. Tier sofort nach der Injektion die Zunahme ein.

Kaninchen 3.

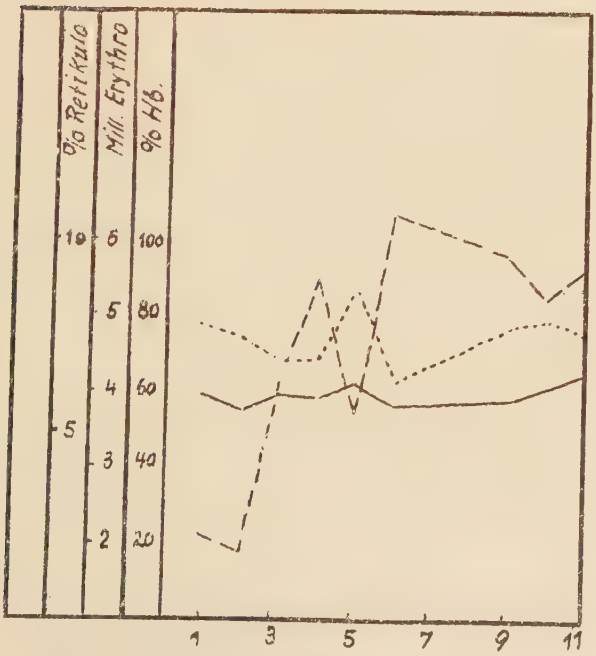
In der zweiten Versuchsreihe wurden bei zwei weiteren Kaninchen täglich eine etwas geringere Menge bestrahlten und nichtbestrahlten Eigenblutes i. m. injiziert. Kaninchen 3 war das Kontrolltier von 2750 g Gewicht. Die täglich entnommene Blutmenge von 2 ccm wurde sofort dem Tier wieder zurückgegeben.

Ausgangsblutwerte betrugen für Hb. = 60 %, Erythroz. = 4,95 Mil., Leuko. = 5000, Retikulo. = 2,0 %.

Bereits nach den beiden ersten Tagen fielen die Erythrozyten um eine halbe Million ab, während der Hb.-Gehalt unter ganz geringen Schwankungen auf gleicher Höhe stehen blieb. Beachtenswert ist der rapide Anstieg der Retikulozyten unmittelbar nach Beginn der Injektionen, wobei Werte erreicht wurden, die weit über dem Ausgangswert liegen. Bei den Leukozyten konnten geringe tägliche Schwankungen beobachtet werden.



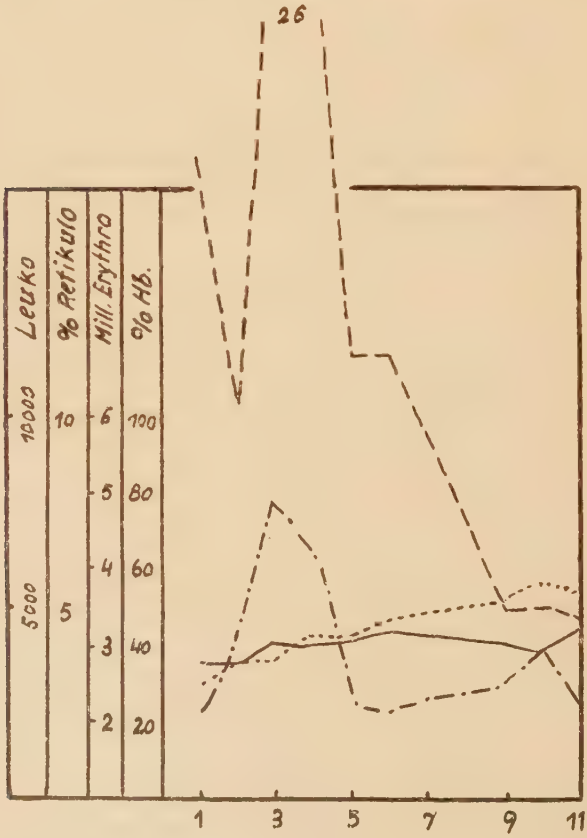
Kaninchen 2



Kaninchen 3

Bei Kaninchen 4, das ganz munter aussah und ein Körpergewicht von 1950 g hatte, konnte von vorneherein schon eine geringe Anämie beobachtet werden.

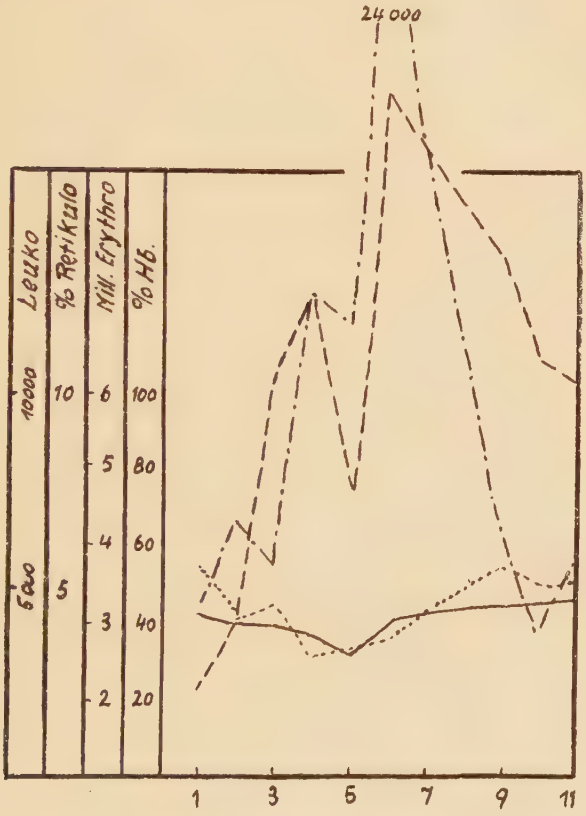
Hb. = 36 %, Erythroz. = 2,45 Mil., Leuko. = 2400, Retic. = 17,0 %. Bei diesem Tier wurden täglich 2 ccm ultraviolettbestrahltes Eigenblut i. m. injiziert, worauf sofort eine noch stärkere Retikulocytose bis 26,0 % einsetzte, um dann ganz allmählich innerhalb 10 Tagen bis auf 4,6 % zu fallen. Gleichzeitig mit dem Zurückgehen der Retikulozyten stiegen die roten Blutwerte bis Hb. = 44 %, und Erythrozyten auf 3,65 Mil. an. Unmittelbar nach Beginn der Injektionen erreichten die Leukozyten etwas höhere Werte, blieben jedoch in der Folge normal.



Kaninchen 4

Zu diesem Tier soll noch bemerkt werden, daß bei der vorhandenen Blutarmut als Zeichen eines Regenerationsvorganges die Retikulozytose von 17 % als günstig angesehen werden kann.

Daß aber bei einem bereits stark erhöhten Wert ein noch stärkeres Ansteigen nach den Injektionen beobachtet wird, kann nur als erneuter Knochenmarksreiz bei schon vorhandener Ueberfunktion aufgefaßt werden. Wir sehen aus den beiden letzten Kurven, daß ebenso durch nichtbestrahltes als auch bestrahltes reinjiziertes Blut bei täglichen Gaben eine Retikulozytose eintritt.

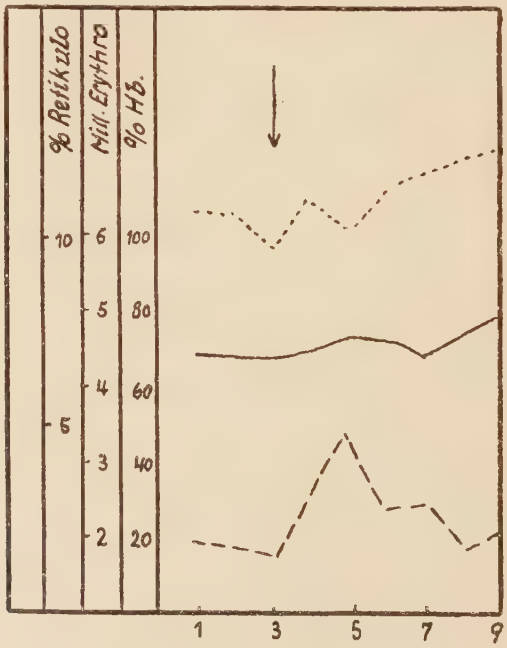


Kaninchen 5

Um nun weiterhin die Wirkung des mit ultraviolettbehandelten Eigenblutes zu prüfen, nahm ich ein anderes gesundaussehendes Tier, Kaninchen 5, das täglich jedoch nur 0,5 ccm bestrahltes Eigenblut erhielt. Auch hier konnte ich im Verlauf der Untersuchungen feststellen, daß nach Einsetzen der Injektionen Hb. und Erythrozyten um 10 % bezw. 1 Mil. abfielen, um nach etwa 10 Tagen die Ausgangswerte wieder zu erreichen. Dabei war eine enorme Retikulozytose eingetreten, die innerhalb von 4 Tagen von 2,2 auf 18,1 % sich erhöhte. Bei peinlichster Sauber-

keit kam es am 5. Tag des Versuches zu einer Leukozytose von 24000, eine Abszessbildung war an den Injektionsstellen nicht nachweisbar, sodaß nachdem bereits 2 Tage später wieder normale Anzahl von Leukozyten vorlagen, die eingetretene Leukozytose als Folgeerscheinung von bestrahlten Blutinjektionen aufzufassen ist.

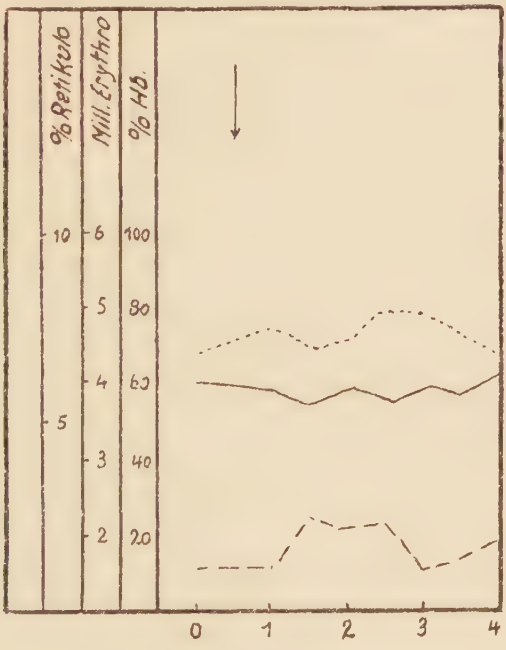
Um die Wirkung einer einmaligen Reinjektion von bestrahltem Blut zu kontrollieren, wurde bei Tier 6 eine mittlere Blutmenge von 3 ccm Eigenblut nach normaler Bestrahlungsdauer verabreicht. Auch hierbei trat direkt nach der Injektion eine Retikulozytose ein, die nach Abklingen derselben von einem langsamen Anstieg der Hb.- und Erythrozytenwerte begleitet war. Sogar sind diesesmal, ohne daß vorher eine Besonderheit vorlag, Hb.-Gehalt und Erythrozytenzahl über die Ausgangswerte gestiegen. Die Leukozyten schwankten um 8000.



Kaninchen 6

Zur Nachprüfung, ob schon wenige Stunden nach der Injektion, wie es Fervers und Seyderhelm angegeben haben, eine deutliche Veränderung in der Blutzusammensetzung eintritt, wurden bei Kaninchen 7 vier ccm Eigenblut entnommen und nach Bestrahlung i. m. reinjiziert. Alle halbe Stunde wurde das Blut untersucht, wobei der Hb.-Gehalt 2 Stunden später von 61 % auf 57 % abfiel, sich jedoch in den folgenden 2 Stunden zum

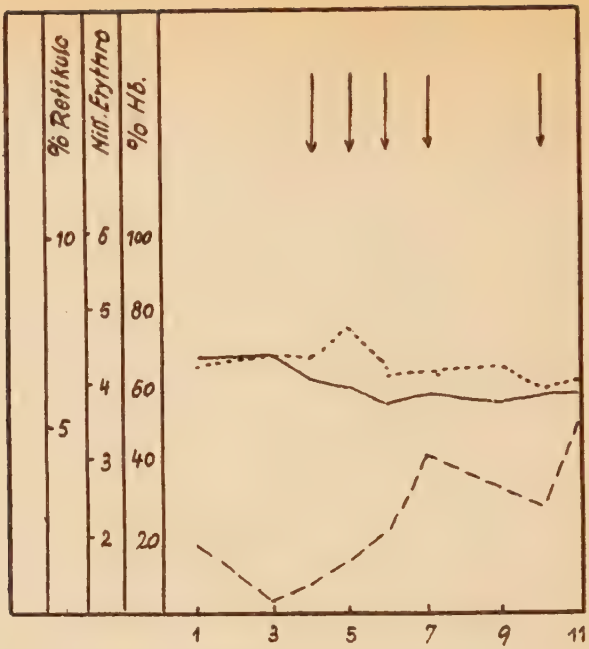
Ausgangswert erhöhte. Die Erythrozyten nahmen im Gegensatz zum Hb.-Gehalt zu, und erreichten 2 Stunden nach der Injektion ihren Höchstwert, der um über eine halbe Million den Ursprungswert überschritten hatte. Auch die Retikulozyten nahmen bereits in der ersten Stunde an Zahl zu, blieben etwa eine Stunde auf gleicher Höhe stehen, um dann wieder abzufallen. Die Leukozyten waren einer geringen Schwankung unterworfen, ohne irgendwelche Besonderheiten zu zeigen.



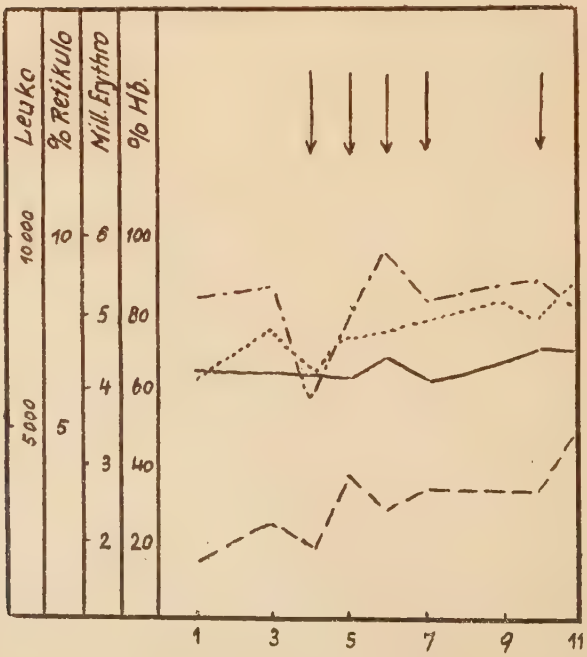
Kaninchen 7

Ausgehend von dem Gedanken, daß schon durch die Entnahme kleiner Blutmengen ein Reiz auf das erythropoetische System gesetzt werden kann, habe ich in der nächsten Versuchsreihe die Einwirkung von ultraviolettbestrahltem Fremdblut bei Kaninchen nachgeprüft. Den Tieren wurde also ein Plus an korpuskulären Elementen zugeführt. Als Fremdblut wurde das von anderen Kaninchen entnommene verwandt.

Kaninchen 8 war wiederum ein gesundaussehendes Tier, das als Kontrolltier die gleichen Blutmengen nur in nichtbestrahltem Zustande gegenüber Kaninchen 9 in mehrtägigen Verabreichungen erhielt. Dabei konnte ein promptes Ansteigen der Retikulozyten nach Beginn der Injektionen beobachtet werden. Auffällig ist das Sinken der Hb.- und Erythrozytenwerte, während die Leukozyten nichts besonderes zeigten.



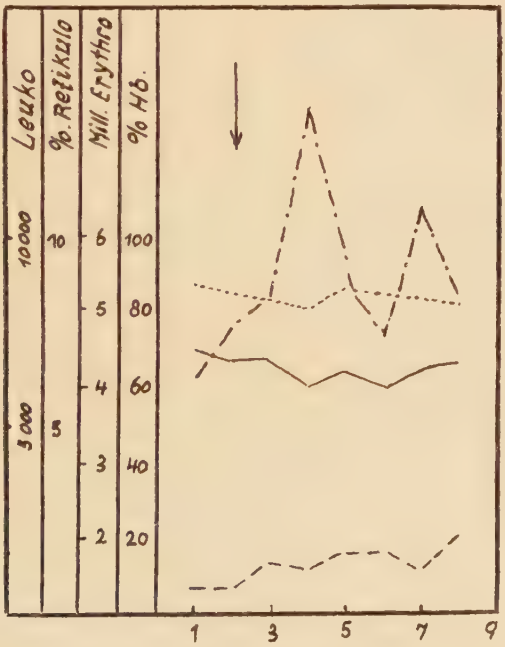
Kaninchen 8



Kaninchen 9

Im Gegensatz dazu wurde nun bei Kaninchen 9 an den gleichen Tagen ebenfalls je 1 ccm aber ultraviolettbestrahltes Fremdblut gespritzt. Auch hier trat eine Retikulozytose ein, die um 4,9 % über dem Ausgangswert von 1,5 % lag. Der Hb.-Gehalt stieg von 64 % auf 70 % an, die Erythrozyten vermehrten sich innerhalb 8 Tagen um 1,15 Mil. Bei den Leukozyten ist nach Beginn der Injektionen ein geringes Ansteigen zu bemerken.

In den bis jetzt beschriebenen Fällen hat es sich gezeigt, daß durch Reinjektion von Eigenblut aber auch von Fremdblut, ob es bestrahlt oder nicht bestrahlt war, relativ häufig gegenüber den Ausgangswerten eine Aenderung in der Zusammensetzung der Blutbestandteile eintrat. Nunmehr sollte durch weitere Versuche geklärt werden, woran das diese Veränderungen auslösende Agens gebunden ist. In gleicher Weise wie Seyderhelm habe ich das Serum und die roten Blutkörperchen nun bei normalen Kaninchen auf ihren Wirkungseffekt untersucht.

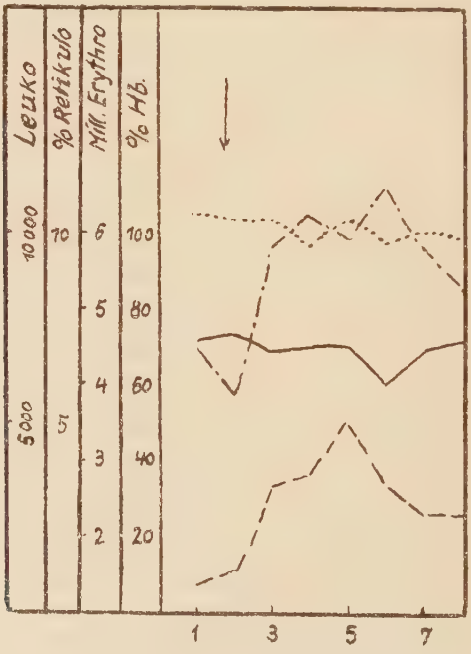


Kaninchen 10

Bei dem 1935 g schweren Kaninchen 10 wurden 7 ccm Blut entnommen und daraufhin scharf zentrifugiert. Von dem erhaltenen Serum wurden 3 ccm einer Ultraviolettbestrahlung ausgesetzt und unter aseptischen Kautelen intramuskulär injiziert. Die roten Blutwerte fielen in den folgenden 6 Tagen etwas ab,

während unmittelbar nach der Injektion eine Leukozytose von 13400 eintrat, die Retikulozyten stiegen von 0,8 % auf 2,4 % an. Man sieht hieraus, daß bei bestrahltem Eigenserum ebenfalls eine geringe Vermehrung der Vitalgranulierten eintreten kann. Es besteht natürlich auch ferner die Möglichkeit, daß durch die Blutentnahme eine geringe Anämie erfolgen kann, wie man sie ja auch in vorliegendem Fall beobachten, die als auslösende Ursache für die Entstehung der Retikulozytose als Knochenmarksreizung in Frage kommt.

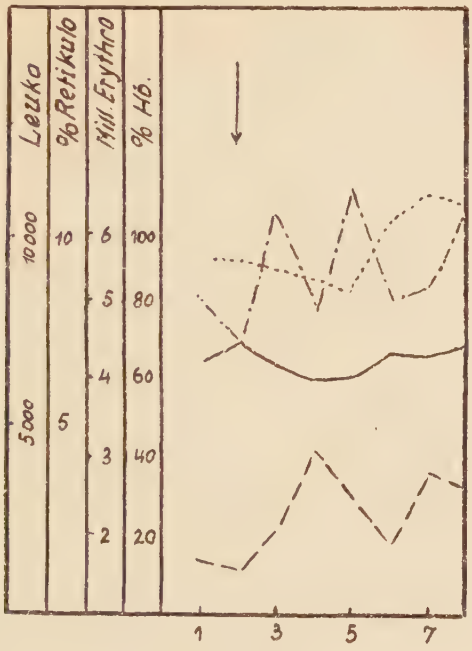
An den beiden nächsten Tieren habe ich die Einwirkung von bestrahlten roten Blutkörperchen nachgeprüft.



Kaninchen 11

Kaninchen 11 hatte ein Gewicht von 2740 g und schien gesund zu sein. Nach der Blutentnahme wurde in diesem Fall das Blut ebenfalls scharf zentrifugiert und nach Abgießen des Serums wiederholt mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Die so erhaltenen roten Blutkörperchen wurden einer intensiven Höhensonnenbestrahlung ausgesetzt und dann dem Tier in die Muskulatur der Hinterläufe injiziert. Als einmalige Injektion wurden 2,5 ccm verabreicht. Innerhalb 3 Tagen trat eine deutliche Retikulozytose von 0,9 auf 5,0 % ein, die Erythrozyten und der Hb.-Gehalt nahmen während der Versuchsdauer

in geringem Maße ab. Auch in diesem Fall haben sich die Leukozyten post injectionem fast um das Doppelte vermehrt und kehrten bereits am 5. Tag zur Norm zurück.



Kaninchen 12

Das zweite Tier, Kaninchen 12, wurde unter denselben Bedingungen vorbehandelt wie Tier 11, nur daß in diesem Fall 3,5 ccm ultraviolettbestrahlte Blutkörperchen i. m. gegeben wurden. Aus der Kurve ist ersichtlich, daß prompt eine Retikulozytose eingetreten war, die den Ausgangswert um beträchtliches überschritt. Auffällig ist die in den 3 ersten Tagen eingetretene Verminderung der Hb.- und Erythrozytenwerte, jedoch vom 4. Tag an setzte eine erhebliche Zunahme derselben ein, wobei die Roten bereits am 5. Tag um über 1 Mill. den Ausgangswert überschritten hatten. Unter vollster Berücksichtigung der Asepsis kam es unmittelbar nach der Injektion zu einer wechselnden Leukozytose.

Aus diesen beiden Versuchen ist zu ersehen, daß bestrahlte ausgewaschene Erythrozyten eine bei Weitem bessere Retikulozytose hervorriefen als sie nach Behandlung mit bestrahltem Serum erreicht wurde. Man kann sogar behaupten, wie es der letzte Versuch gezeigt hatte, daß nach Abklingen der Retikulozytose eine deutliche Vermehrung der roten Formelelemente einsetzte.

Damit kann ich im Wesentlichen die Annahme Seyderhelms bestätigen, daß das wirksame Agens wohl an das Stroma der Erythrozyten gebunden ist.

Ultrageninversuche.

Von der Firma C. H. Buer, Köln-Braunsfeld, wurden der Medizinischen Universitätsklinik einige Packungen des oben beschriebenen von Fervers angegebenen Ultragenins zu wissenschaftlichen Versuchszwecken zur Verfügung gestellt.

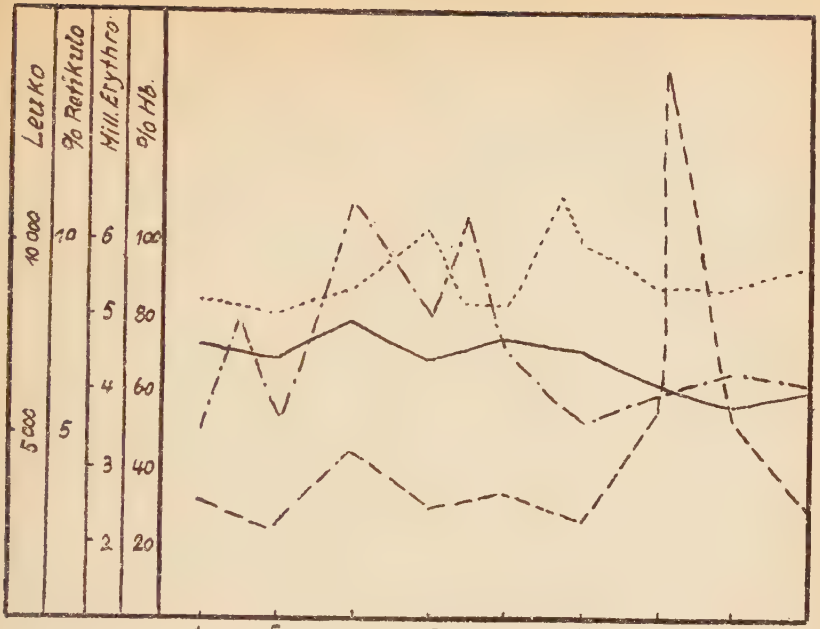
Untersuchungen mit diesem Präparat führte ich an 3 Kaninchen durch, die wiederholt verschieden große Mengen des in Wasser aufgelösten Pulvers durch die Schlundsonde erhielten. Die Tiere waren vor Beginn der Versuche alle gesund.

Kaninchen 13 wog als ausgewachsenes Tier 2240 g. Während der ersten 4 Tage zeigte der Blutstatus bei Nüchternbestimmungen keine wesentlichen Veränderungen, die geringen Schwankungen liegen sicher noch im Bereich der Fehlergrenzen. Vom 5. Tag an bekam das Tier zunächst 5,0 g Ultragenin, das nach einigen Tagen Zwischenraum in kleineren Dosen (1.0 g) täglich eingegeben wurde. Wie die Kurve zeigt, setzte zunächst eine mehrere Tage anhaltende Leukozytose ein, die nach Absetzung des Medikaments zur Norm abfiel. Die Erythrozyten haben sich gegenüber den Ausgangswerten unter täglichen Schwankungen um rund 1.5 Mil. vermehrt, während der Hb.-Gehalt in den ersten Tagen auf gleicher Höhe stehen blieb, und gegen den 40. Tag um 10 % abfiel. Interessant ist die Kurve der Vitalgranulierten, die in der Zeit der Ultrageningaben sich unter geringen Schwankungen auf gleicher Höhe hielt. Nachdem das Mittel abgesetzt wurde, erfolgte eine erhebliche Retikulozytenausschwemmung, die fast um das 10fache den Ausgangswert überstieg.

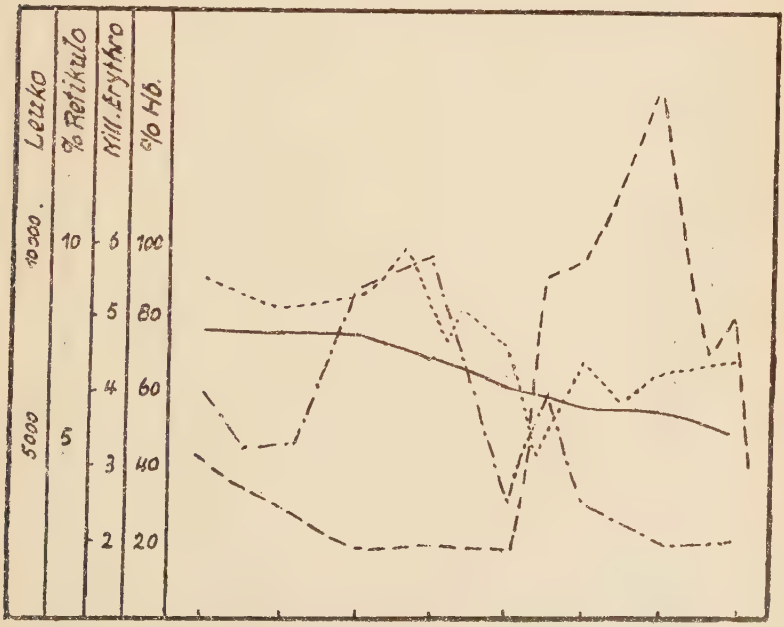
Vergleichend mit den Ergebnissen der vorher beschriebenen Fälle, sieht man auch hierbei die eingetretene Leukozytose und die starke Retikulozytose als Ausdruck einer Reizung des haematopoetischen Apparates.

Bei dem zweiten Tier, Kaninchen 14, wurden ebenfalls dieselben Vorbedingungen eingehalten wie bei dem vorigen Tier.

Wie aus der Kurve zu ersehen ist, kam es auch in diesem Falle nach Verabreichung des Mittels zu einer erheblichen Leukozytose, die nach Absetzung langsam abklang. Hb.- und Erythrozyten sind während der 37tägigen Versuchsdauer von 76 % auf 54 % bezw. 5,5 Mill. auf 4,25 Mill. gefallen. Entsprechend dem Fall 13 kam es auch hier zu einer starken Retikulozytose nachdem das Ultragenin abgesetzt wurde.



Kaninchen 13



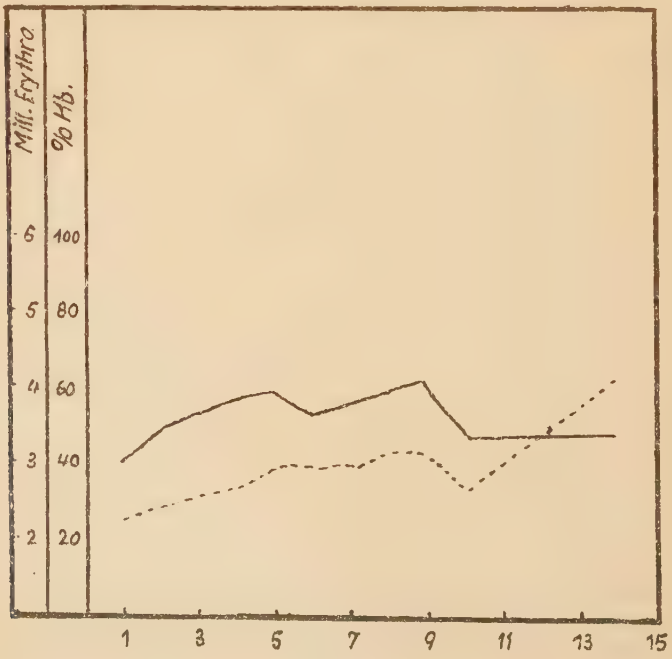
Kaninchen 14

Vergleichend kann man in beiden Fällen feststellen, daß im Anschluß an Ultrageningaben zuerst eine Leukozytose eintritt und nach Absetzung des Mittels eine starke Retikulozytenausschwemmung erfolgt. Ueber Hb.- und Erythrozytenwerte möchte ich nichts Bestimmtes aussagen, weil in einem Fall eine geringe Zunahme, im andern eine Abnahme derselben eintrat. Ueber das dritte Tier in dieser Versuchsreihe kann ich nur berichten, daß es im Anschluß an die erste Ultrageningabe nachts eingegangen war. Eine sichere Todesursache ließ sich nicht finden.

Versuche an Menschen.

Es sollen nunmehr noch 2 Fälle beschrieben werden, die sich als Anämien auf Injektionen mit ultraviolettbestrahltem Blut gut besserten.

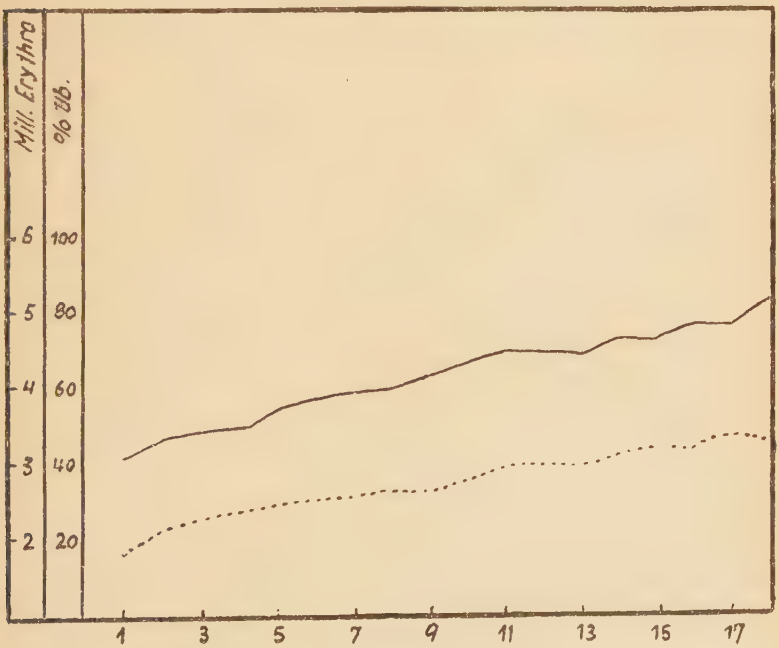
Im Fall 1 handelt es sich um einen 68jährigen Mann, der wiederholt wegen Anacidität durch die medizinische Poliklinik behandelt wurde. Sichere Zeichen für einen malignen Prozeß konnten niemals gefunden werden. In stark anämischen Zustand wurde er wegen Fiebersteigerung und Magenbeschwerden in die Klinik aufgenommen. Auch dieses Mal fand sich kein Anhaltspunkt punkt für ein Ca, jedoch ließ es sich mit Sicherheit nicht ausschließen. Eine Probelaparatomie wurde abgelehnt.



Fall 1

Wegen der täglichen septischen Temperatursteigerungen wurde das Krankheitsbild als Sepsis mit unklarer Aetiologie aufgefaßt, die zu einer erheblichen sekundären Anämie von 44 % Hb. und 2,63 Mill. Erythrozyten geführt hatte.

Die eingeleitete Therapie bestand in täglichen i. m.-Injektionen von 10 ccm Fremdblut, das vorher 40 Min. einer intensiven Höhensonnenbestrahlung ausgesetzt wurde. Vor Beginn der Behandlung betrugen die Blutwerte für Hb. 41 % und Erythrozyten 2,32 Mill. Sechs Tage später war der Hb.-Gehalt auf 60 % gestiegen, die Erythrozyten haben sich um 850 000 vermehrt. Nach 10tägiger Verabreichung wurden die Injektionen abgesetzt, worauf der Hb.-Gehalt etwas fiel, die Erythrozyten jedoch auf über 4 Mill. anstiegen. Die Temperaturen waren in der Zwischenzeit zur Norm zurückgekehrt, das Allgemeinbefinden hatte sich derart günstig gebessert, daß Patient auf eigenen dringenden Wunsch nach Hause entlassen werden konnte.



Fall 2

Im 2. Fall handelte es sich um einen 69jährigen Mann mit einer diagnostisch sicheren perniciösen Anämie. Der Hb.-Gehalt betrug bei der Aufnahme 37 %, die Erythrozyten 1,56 Mill., Leukozyten 4200.

Färbeindex größer als 1.0. Im Blutausstrich fand sich eine deutliche Anisocytose und Poikilocytose. Reticulocyten 0.2 pro Mille. In den ersten 24 Tagen wurde er mit Hepatopson und Arsylen behandelt, ohne daß eine merkliche Besserung im Blutbild eingetreten war. Am 25. Tag hatte er 41 % Haemoglobin, die Erythrozyten betrugen 1.86 Mill. Retikulozyten 2.7 %.

Da es sich wahrscheinlich um einen gegen die damaligen Leberextrakte refraktären Fall handelte, wurden von nun ab täglich 10 ccm Blut i. m. gespritzt, das einer Ultraviolettbestrahlung von 15 Min. ausgesetzt war. Die Blutwerte stiegen in den folgenden 18 Tagen derart deutlich, daß das Hb. sich um das Doppelte vermehrt hatte (81 %), und die Erythrozyten 3.25 Mill. zählten. Die Anisozytose und die Poikilozytose waren restlos verschwunden. Auch in den beiden Menschenversuchen konnte bei primärer und sekundärer Anämie eine Besserung des Blutbildes erzielt werden. In beiden Fällen wurde allerdings ein Plus an korpuskulären Elementen zugeführt, die anregend und reizend auf die Erythropoese gewirkt hatten. Die praktische Anwendungsmöglichkeit der mit Hohensonne bestrahlten Blutinjektionen hat sich fußend auf die Tierversuche bei menschlichen Anämien durchaus bestätigt.

Bei der Durchsicht der vorliegenden Fälle geht eindeutig hervor, daß sowohl mit einfachen als auch mit bestrahlten Eigen- sowie Fremdblutinjektionen regelmäßig deutliche Veränderungen in der Blutzusammensetzung festzustellen waren. Auffallend war in allen Fällen der prompte Eintritt einer Retikulozytose und relativ häufig eine erhebliche Vermehrung der Leukozyten nach einer Blutinjektion. Bei drei (1, 3, 8) Kontrolltieren, die nicht bestrahltes Blut erhielten, sind regelmäßig die roten Blutwerte gesunken. Bei 7 Fällen, die mit bestrahltem Blut behandelt wurden, kam es in vier Fällen (2, 5, 7, 13) zunächst zu einer geringen Abnahme von Hb.-Gehalt und Erythrozyten, die jedoch nach der Retikulozytenkrise sofort wieder anstiegen. In drei Fällen (4, 6, 9) setzte unmittelbar nach der Injektion eine Zunahme von Hb.-Gehalt und Erythrozytenzahl ein. Es ergibt sich folglich, daß tatsächlich durch die Ultraviolettbestrahlung eine stärkere Anregung und Reizung des Knochenmarks ausgelöst wird als durch nichtbestrahltes Blut. Damit kann ich die grundlegenden Versuche von Seyderhelm und Fervers bestätigen. Doch will ich insbesondere nochmals darauf hinweisen, wie es in der Literatur mehrfach beschrieben wurde, daß durch einfache Blutinjektionen günstige Ergebnisse seit Jahrzehnten bekannt sind. An Hand meiner Kontrolltiere, die ja immer nichtbestrahltes Blut erhielten, habe ich genau so wie Morawitz [10], Itami [13], Heß und Saxl [38] sowie viele andere Autoren feststellen können, daß durch reinjiziertes Blut eine vermehrte Ausschwemmung jugendlichen Zellmaterials herbeigeführt wird. Durch entsprechende Versuche konnte ferner

gezeigt werden, daß die wirksame Substanz nicht an das Serum sondern an das Stroma der Erythrozyten gebunden ist.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß die Ausschwemmung von jugendlichen roten Blutkörperchen noch lange nicht Ausdruck einer Besserung der roten Formelemente ist, sondern lediglich einen Knochenmarksreiz darstellt. Wie aus der Lebertherapie bei der perniziösen Anämie bekannt ist, spielt die Retikulozytose insofern eine untergeordnete Rolle, als daß Fälle bekannt sind, wo eine überschießende Ausschwemmung derselben und andere, wo es überhaupt zu keinem Anstieg kam. Mit Recht hat Büttner[39] für die Retikulozytenkrise bei der Lebertherapie der perniciösen Anämie gefordert, daß sie nunmehr unter einem neuen Gesichtswinkel als bisher aufzufassen ist. Wie oft ist schon beobachtet worden, daß durch irgend einen Reiz, mag er enteral oder parenteral ausgeübt worden sein, das vermehrte Auftreten der Retikulozyten eingetreten ist. Ich möchte mich auch jener Richtung anschließen, wie sie Seyderhelm[40] in seinen neuerlichen Untersuchungen bestätigen konnte, daß der Retikulozytenanstieg schließlich doch nur ein unspezifischer Reiz darstellt.

Retikulozytenkrise ist eher eine Zerfallerscheinung als Aufbauerscheinung.

Nunmehr steht noch die Frage offen, was denn eigentlich das auslösende wirksame Prinzip bei der ganzen Blutbehandlung darstellt. Wie wir gesehen haben, sind die Ansichten darüber außerordentlich verschieden. Schon frühzeitig wurde an das Vorhandensein von Hormonen gedacht, die innerhalb des Blutes durch Zerfall frei werden. Andere dachten, daß der Blutfarbstoff schon allein eine erythropoetische Anregung auslöst und wieder andere hielten die Lipoide oder chemische Reizvorgänge für die auslösende Ursache. Nunmehr sollen inaktive hormonale Vorgänge, die durch eine ultraviolette Bestrahlung in die aktive Form übergeführt werden, das wirksame Agens sein.

Auf Grund meiner Untersuchungen habe ich feststellen können, daß das wirksame Prinzip an die Erythrozyten gebunden ist, und daß durch eine ultraviolette Bestrahlung derselben eine vermehrte Wirkungsfähigkeit eingetreten ist. Durch die von Gurwitsch festgestellte Strahlungsfähigkeit des lebenden Gewebes und die Erforschung derselben als ultraviolette Strahlung lassen sich nunmehr nähere Einblicke in jene Vorgänge werfen. Wie Gesenius gezeigt hat, muß man als Ursache der Strahlung nicht nur Zellteilungsvorgänge, sondern auch glykolytische, oxydative und fermentative Vorgänge annehmen, die allerdings bei verschiedenen Krankheiten verloren gehen. Es ist nun durchaus denkbar, daß durch eine erneute Anregung dieser Vorgänge im Blut, mag sie einesteils durch eine Reinjektion oder durch eine direkte Bestrahlung mit Höhensonne ausgelöst sein, eine Reizung des erythropoetischen Systems zustande kommt.

Zusammenfassung.

Es konnte gezeigt werden, daß sowohl durch eine direkte Blutinjektion als auch nach ultravioletter Bestrahlung derselben beim normalen Tier eine Aenderung in der Blutzusammensetzung stattfand. Bei den mit ultraviolett vorbehandelten Tieren konnte eine stärkere Retikulozytose und an einigen Fällen auch eine Zunahme an Hb. und Erythrozyten beobachtet werden. Das wirksame Agens ist an die Erythrozyten gebunden.

Literatur.

1. Seyderhelm: Klin. Woch. 1932/15 S. 628.
2. Fervers: Deutsch. Arch. f. kl. Med. 1933 Bd. 175/2 S. 226.
3. Rajewsky: Zehn Jahre Forschung auf physikalisch-medizin. Grenzgebiet. Herausgeber: Dessauer, Leipzig 1931.
4. Gurwitsch: Arch. Entw. mechan. 97. 1777 (1923); 100. 11 (1924).
5. Potozky u. Zoglina: Biochem. Zeitschr. 211, 352 (1929) 217, 178 (1930).
6. Siebert: Bioch Ztschr. 202, 115 (1928) 215, 152 (1929).
7. Gurwitsch A. u. L.: Bioch. Ztschr. 196, 257 (1928) Z. f. Krebsforschung 29, 220 (1929).
8. Quinke: Arch. f. kl. Med. 25 u. 27.
9. Köhler: Inaug.-Diss. 1877 Dorpat.
10. Morawitz: Münch. Med. Wo. 1907/16 S. 767.
11. Weber: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1909 Bd. 97 S. 165.
12. Carnot: C. r. soc. biol. 1906.
13. Itami: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908 Bd. 60 S. 76.
14. Grafe und Müller: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908 Bd. 59 S. 97.
15. Naswytis: Deutsch. Med. Woch. 1922/6 S. 187. Inaug.-Diss. Berlin 1923.
16. Furukawa: Klin. Woch. 1922 Bd. 15 S. 723.
17. Ovi und Nakamura: J. exp. Med. 21 Nr. 1/2.
18. Rüder: Med. Klin. 10/1933 S. 338.
19. Jakobson: Münch. Med. Woch. 1934/14 S. 513.
20. Thies: Zentr. Chir. 1924/24.
21. Hajek: Med. Klin. 1934/19.
22. Haberlandt: Zur Physiologie der Zellteilung 4 Mitl. Sitzungsbericht d. preuß. Akad. d. Wis. Berlin 1921 VIII.
23. L. Gurwitsch u. Salkind: Bioch. Ztschr. 211, S. 362.
24. Gesenius: Bioch. Zeitschr. 226, S. 257.
25. Heinemann: Klin. Wo. 1932/15 S. 628.
26. Heinemann: Klin. Wo. 1932/33 S. 1375.
27. Rosenbaum: Klin. Wo. 1933/11 S. 430.
28. Braun: Münch. Med. Wo. 1933/6 S. 211.
29. Bier: Med. Welt 1932, S. 697.
30. Fervers: Med. Klin. 1933/31.
31. Borchardt; Med. Welt 1932/23.
32. Becher, Fischer, Hildebrand: Münch. Med. Wo. 1935/22 S. 872.
33. Mayer und Dworsky: Arch. phys. Therap. 12, 709—715, 1931.
34. Burgenberg de Jong: Nederl. Tijdschr. Generisk 1930, 1.
35. Yamamoto: Arb. med. Univ. Okayama. 2 S. 219, 1930.
36. Eidinow: J. of path. 33 S. 769, 1930.
37. Levine: Arch. phys. Therapie 12 S. 389—400, 1931.
38. Heß und Saxl: Deutsch. Arch. f. klin. Med. 108 S. 180.
39. Büttner: Verhandlungen der Deutsch. Gesellschaft f. innere Medizin XLVII Kongreß Wiesbaden 1935.
40. Seyderhelm: Vitamine u. Blut. 1935.

Lebenslauf.

Ich, Friedrich Karl Bockstahler, geboren am 27. Juni 1910 zu Hechtsheim bei Mainz, trat 1916 in die Volksschule zu Hechtsheim ein. Von Ostern 1919 bis Juni 1921 besuchte ich die Oberrealschule in Mainz und im Anschluß daran die Oberrealschule zu Gießen, wo ich im Februar 1929 das Reifezeugnis erhielt. Im Sommer-Semester 1929 begann ich an der Hessischen Landesuniversität Gießen das Studium der Medizin und bestand dortselbst nach 6 Semestern im Frühjahr 1932 die ärztliche Vorprüfung. Nach weiteren 5 Semestern in Gießen legte ich im Dezember 1934 die ärztliche Staatsprüfung ab. Das praktische Jahr habe ich an der Medizinischen und Nervenklinik zu Gießen absolviert.